

ANNÉE 1933

THÈSE

N^o

202

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

QUÉMARD Pierre

Né à SAINT-BRIEUC (Côtes-du-Nord), le 31 juillet 1906.

Ancien Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE des Résultats de la Rhino-Vaccination Antidiphthérique

Président de Thèse : M. le Professeur NOBECOURT

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1933

505

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSENGER.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	N...
	N...
Clinique chirurgicale	CUNéo.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT...	Physiologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HALPHEN.	Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.

MM.

LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
X...	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
X...	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphillographie.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
VALLERY-RADOT	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET	Pharmacologie.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En affectueuse reconnaissance.

A MES FRERES

A MA GRAND'MERE

Affectueuse reconnaissance.

A MA FEMME

En témoignage de ma grande affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROUX
Directeur de l'Institut Pasteur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS MARTIN

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur;
Membre de l'Académie de Médecine;
Grand Officier de la Légion d'Honneur.

*En témoignage de ma respectueuse
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR NOBECOURT
Professeur de la Clinique Médicale des Enfants;
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades;
Membre de l'Académie de Médecine;
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre thèse.*

A M. LE DOCTEUR MANSON
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Jacques;
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qu'il trouve ici l'expression de ma
respectueuse reconnaissance.*

A MM. LES DOCTEURS BONNEAU
ET PÉCHARMANT
Chirurgiens de l'Hôpital Saint-Jacques.

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS :
M. le Professeur agrégé ECALLE;
M. le Docteur PARAF, Médecin de l'Hôpital Laënnec;
M. le Docteur BLECHMANN;
M. le Docteur GUILLOT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIOLETTE

A MON AMI LE DOCTEUR MONCHY

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL PASTEUR :
MM. les Docteurs DARRE, René MARTIN;
A MM. les Docteurs SALIMBENI, LOISEAU, LAFFAILLE

A MES AMIS
Les Docteurs PARIS, POUHIN, LE GARREC, FIOCCONNI,
TILITCHEFF et TANGUY

A M. EDMOND TENDRON
Chef de Service à l'Institut Pasteur.

HISTORIQUE

Dans toute étude concernant la diphtérie, quelques grandes étapes de l'histoire de cette maladie sont à rappeler.

En 1883, KLEBS découvre dans les fausses membranes diphtériques un bacille qu'il affirme être la seule cause de la diphtérie, mais ses recherches seraient restées infécondes sans celles de LÖEFLER. Ce dernier, en 1884, isole le bacille vu par KLEBS, le cultive à l'état de pureté, l'inocule aux animaux, mais, trouvant le même bacille dans la bouche de sujets sains, il ne peut démontrer ni la virulence de ce bacille, ni sa spécificité.

ROUX et YERSIN, en 1887, établissent la spécificité du bacille diphtérique, découvrent sa toxine et reproduisent chez les animaux les paralysies diphtériques.

En 1890, KARL FRAENKEL, chauffant la toxine à 65°-70°, l'injecte aux animaux et les immunise.

BEHRING et KITASATO découvrent en 1890 l'anti-toxine dans le sérum des chevaux immunisés.

En 1894, au Congrès de Budapest, ROUX, dans une remarquable communication portant sur 300 cas de

diphthérie qu'il avait traités en collaboration avec L. MARTIN et CHAILLOU, apportait la preuve indiscutable de la valeur thérapeutique du sérum antidiphthérique. La guérison de la maladie était réalisée, la prévention immédiate était assurée, mais on restait dans le domaine de l'immunité passive. Les expérimentateurs ont toujours voulu dépasser ce stade et réaliser une méthode d'immunisation active par la vaccination : nous relaterons leurs nombreuses tentatives que rendait nécessaires la difficulté de cette immunisation active de l'homme.

Dès 1902, DZIERGOWSKY, voulant s'assurer que l'on ne risque pas de tuer l'homme en lui injectant de la toxine diphthérique, s'inocule en trois mois en 24 injections, 4.300 doses mortelles pour le cobaye, il voit monter l'antitoxine de son sérum jusqu'à une unité par centimètre cube (d'après BEHRING). En dernier lieu il s'injecte en une seule fois 1.700 doses mortelles pour le cobaye.

Plus tard, le même expérimentateur en introduisant dans les fosses nasales des sujets des tampons imbibés de toxine, montra qu'il se développait dans leur sang des quantités appréciables d'antitoxine, expérience que BLUMENEAU confirma en 1911.

Un an plus tard, encouragé par l'auto-expérimentation de DZIERZGOWSKY, BOLDIREFF commence sa propre immunisation par des doses extrêmement faibles de toxine 1/10/000 de la dose minima mortelle pour le cobaye; il s'injecte en 36 injections cinq doses mortelles pour le cobaye. A la fin de l'expé-

rience, le pouvoir antitoxique de son sérum était, d'après BEHRING, de 0,4 unité par centimètre cube.

Dès 1905, PARK applique de façon définitive la méthode des injections toxine-antitoxine, à gros excès d'antitoxine, aux chevaux destinés à fournir le sérum antidiphtérique.

Théobald SMITH, en 1903, fut le premier à conseiller l'immunisation de l'homme. Il a étudié dans des expériences sur le cobaye, l'effet des mélanges toxine-antitoxine neutres et celui des mélanges hyper ou hyponeutralisés. Comme moyen de contrôle de l'immunité acquise, il a injecté des cobayes gravides et a étudié l'immunité des petits. Lorsqu'il injecte à la femelle un sérum antidiphtérique, les petits ne présentent aucune immunité. Par une immunisation active bien réussie, il obtient une immunité des nouveau-nés; les petits des femelles inoculées naissent en état d'immunisation. Celle-ci d'ailleurs se perd en trois mois.

En 1911, SUDMERSEN et GLENNY étudient la transmission de l'immunité chez le cobaye : le mélange toxine-antitoxine confère au cobaye une immunité plus forte que les petites doses de toxine seule, les petits gardent l'immunité pendant deux mois après la naissance.

En 1912, CLINTOCK et FERRY, en injectant à des chevaux un mélange neutre de toxine diphtérique et de sérum, ont constaté l'innocuité de ces injections et l'apparition précoce (32 jours) du pouvoir antitoxique (250 unités).

PETRUSKY, en 1912, conseille la vaccination par des frictions de pommade contenant des bacilles diphtériques tués.

En 1913 est faite la première communication sur l'immunisation par le mélange toxine-antitoxine de BEHRING au Congrès International de Médecine de Wiesbaden.

BEHRING annonce la découverte d'un vaccin antidiphtérique nouveau, dont il n'indique pas la préparation. Ses collaborateurs SCHREIHER et ZANGEMEISTER font les essais, le premier chez 40 personnes à l'hôpital de Magdebourg-Sudenbourg, le second chez des femmes enceintes et des enfants.

Les résultats furent très variables, suivant les auteurs, durant les années qui suivirent.

En Amérique, W. PARK et ses collaborateurs ZINGHER et SEROTA, emploient dans leurs essais de vaccination un mélange de toxine-antitoxine très légèrement hyponeutralisé. Grâce à la réaction que le Viennois SCHICK venait de décrire en 1913 (diphtérino-réaction), les auteurs américains ne vaccinent que les sujets réceptifs à la diphtérie et contrôlent facilement les résultats de leurs vaccinations.

Les tentatives d'immunisation se multiplièrent d'abord en Amérique, les nations européennes ayant à concentrer leur activité sur des problèmes plus immédiats.

La vaccination antidiphtérique fut ensuite tentée dans de nombreux pays.

En Hollande GORTER et TEN BOKKEL obtiennent

des résultats avec la méthode de BEHRING. ALDERSHOFF en est également un partisan convaincu.

HENSEVAL se sert, en Belgique, d'un vaccin préparé suivant les méthodes américaines.

En République Argentine, BACHMANN et LA BARRERA emploient un mélange légèrement hypertonique.

Aux Etats-Unis, Julius BLUM utilise dès 1920 des mélanges neutres ainsi que BIEBER en Allemagne.

En 1921, LOWENSTEIN essaie à Vienne des mélanges hyperneutralisés.

En France, Jules RENAUT et P.-P. LÉVY obtiennent de bons résultats avec un mélange toxine-antitoxine fortement hyperneutralisé.

Depuis 1921, ROHMER et R. LÉVY, à Strasbourg, ont utilisé presque toujours les vaccins de BEHRING.

★
★ ★

Tous ces procédés dérivés du mélange toxine-antitoxine, malgré leur efficacité prouvée par le virage de la réaction de SCHICK, n'ont pu être universellement adoptés pour les raisons suivantes :

1° Les mélanges employés étaient souvent difficiles à préparer et la préparation de certains d'entre eux extemporanée ;

2° L'existence indéniable d'accidents dus aux mélanges employés. Le complexe toxine-antitoxine pouvant en effet se dissocier et, sauf dans les cas de mélanges hyperneutralisés, devenir dangereux : ci-

tons pour mémoire les accidents graves survenus à Dallas (Texas) ;

3° Les injections demandent la présence de techniciens rompus à la manipulation des mélanges ;

4° Le pourcentage de vaccinés est insuffisant. Si les chiffres de 80 et 90 % de vaccinés obtenus en général peuvent paraître énormes, une proportion qui était en moyenne dans ces essais de 20 % de sujets non immunisés interdit l'emploi du mélange comme seul moyen prophylactique dans les milieux contaminés ;

5° L'immunisation était trop souvent longue à obtenir, parfois 3, 4, 5, 6 mois et sa durée était le plus souvent relativement courte.

Ces deux dernières raisons surtout rendaient impossible la vaccination rapide d'un milieu contaminé.



Les tentatives d'immunisation faites avec des toxines atténuées par des agents physiques ou chimiques sont les premières en date. Nous ne les citons qu'en seconde ligne, car les essais d'immunisation de l'homme par leur intermédiaire n'ont pas été aussi importants jusqu'à ces derniers temps qu'avec les mélanges toxine-antitoxine.

C'est FRAENKEL, en 1890, qui immunisa le premier des animaux avec de la toxine diphtérique chauffée à 65-70°.

BEHRING fit une tentative dans le même sens avec le trichlorure d'iode.

Après les travaux de ROUX et VAILLARD sur la toxine tétanique, ROUX et MARTIN atténuèrent la toxine diphtérique destinée à l'immunisation des chevaux avec la liqueur de GRAM.

L'atténuation de la toxine par le formol apparaît pour la première fois en 1907 avec ANDERSON. Il mettait une solution de formol de 3 à 5 % en contact pendant quelques heures avec la toxine et la rendait ainsi avirulente pour le cobaye.

C'est LOWENSTEIN, en 1909, qui approcha peut-être le plus près du but. Il opérait sur la toxine tétanique qu'il traitait par le formol et la lumière diffuse. Il parvint ainsi, après injection de 5 cc. de cette toxine atténuée, à protéger le cobaye contre 50.000 doses mortelles de toxine tétanique. Ses expériences sur la toxine diphtérique furent moins heureuses.

Le dernier essai de vaccin antidiphtérique par toxine modifiée est dû à LARSON. Cet auteur emploie comme agent modificateur le ricinoléate de soude. Mais il semble que l'atténuation obtenue puisse être réversible, d'où un gros risque à courir avec ce produit.

Les agents physiques ou chimiques n'atténuaient pas seulement le pouvoir toxique mais aussi le pouvoir immunisant des toxines soumises à leur action. En l'absence d'un contrôle précis, indiquant le moment où l'atténuation ayant détruit le pouvoir toxique commençait à atteindre le pouvoir immunisant, il

devenait impossible d'employer ces toxines atténuées dans la vaccination humaine.

RAMON, de l'Institut Pasteur, appliquant la méthode de floculation à l'étude des toxines atténuées, allait pouvoir se rendre compte de l'action des agents physiques et chimiques sur le pouvoir antigène des toxines, et bientôt nous donner l'anatoxine.

L'ANATOXINE DE RAMON

L'anatoxine de RAMON rentre dans la catégorie des vaccins où la toxine diphtérique est atténué ou rendue atoxique par des agents physiques ou chimiques seuls ou associés. Résultant de l'action combinée de la chaleur (en étuve à 40° pendant un mois) et du formol (à 4 p. 1.000) sur la toxine diphtérique, elle constitue un produit nouveau qui, selon la définition de RAMON : « possède toute la valeur flocculante de la toxine diphtérique d'où il est issu, se montre d'une parfaite « innocuité vis-à-vis des animaux d'expérience et est « enfin capable d'engendrer l'immunité et la production d'antitoxine spécifique. »

Il ne nous est pas possible de rapporter dans le détail toutes les étapes de la découverte de RAMON. Qu'il nous suffise de dire qu'ayant dès le début de ses expériences tenté d'immuniser de petits animaux de laboratoire, il réussit pleinement : un certain nombre de cobayes ayant reçu sous la peau un centimètre cube d'anatoxine résistaient quinze à dix-huit jours après cette inoculation à plusieurs doses mortelles de toxine et après un mois à 50 et même 100 doses. Une

seconde injection de un centimètre cube d'anatoxine pratiquée à ce moment renforce davantage encore l'immunité de ces animaux qui, dix jours après cette seconde inoculation, résistent à plusieurs milliers de doses mortelles. Parallèlement RAMON, injectant de l'anatoxine à des chevaux leur conférait rapidement un pouvoir antitoxique fort élevé.

Ces résultats obtenus par Ramon chez le cobaye et le cheval autorisaient l'emploi de l'anatoxine diphtérique chez l'homme: RAMON constate sur lui-même l'innocuité de l'anatoxine: il s'injecte sous la peau 0 cc. 5 d'anatoxine qui ne provoque qu'une réaction légère, l'immunité antidiphtérique de l'homme pouvait donc être tentée.

Les premiers essais entrepris à l'Hôpital Pasteur, sous la direction de L. MARTIN, par DARRE, LOISEAU et LAFFAILLE, à Bicêtre et Asnières (Institut de Sourds-Muets), au Val-de-Grâce par ZÉLLER, permirent de constater rapidement les qualités de l'anatoxine: son innocuité parfaite et surtout sa haute valeur antigène comme le témoignaient l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum des sujets vaccinés et le virage de la réaction de SCHICK chez les sujets qui au départ présentaient une réaction de SCHICK positive. En quelques semaines (5 à 6), de 94 à 98 % des sujets soumis à trois injections d'anatoxine diphtérique, espacées d'au moins quinze jours, étaient immunisés.

Depuis, les travaux des mêmes auteurs, de LEREBoullet, JOANNON, MOZER, RAMON et DEBRÉ n'ont fait que confirmer les résultats obtenus, et à l'heure

actuelle cette méthode d'immunisation est universellement adoptée.

Tous les auteurs sont unanimes à reconnaître l'innocuité de l'anatoxine diphtérique; les réactions locales et générales observées à la suite des injections d'anatoxine diphtérique n'ont jamais présenté de caractères de haute gravité. La plupart des accidents rapportés par certains auteurs (et ils sont relativement rares) peuvent être dus soit à des coïncidences malheureuses, soit à un état spécial du sujet injecté. qui, ainsi que l'a montré l'anatoxi-réaction de ZÆLLER, se trouve être tout particulièrement sensible aux matières protéiques du bouillon qui sert de support à l'anatoxine; d'où ces réactions violentes qui, jusqu'à un certain point, pouvaient effrayer des esprits timorés et qui, parfois exagérées, pouvaient amener une hésitation.

Comme pour toutes les vaccinations, la vaccination antidiphtérique reconnaît des contre-indications : lésions pulmonaires avancées, affections rénales, convalescences de maladies aiguës.

Pouvait-on quand même faire bénéficier de la vaccination antidiphtérique ces sujets trop sensibles ou malades ?

C'est ce but qu'ont poursuivi RAMON et ZÆLLER en cherchant à utiliser la voie nasale comme moyen d'introduction de l'anatoxine dans l'organisme.

QU'EST-CE QUE LA RHINO-VACCINATION ?

Nous avons vu au début que DZIERZGOWSKY et BLUMENEAU avaient déterminé l'apparition d'antitoxine dans le sang au moyen de tamponnements de la muqueuse nasale avec de la toxine diphtérique pure; mais ils virent apparaître chez plusieurs de leurs sujets de petites fausses membranes.

Dans une communication à l'Académie de Médecine, RAMON et ZELLER firent connaître comment ils arrivèrent à employer la voie nasale comme mode d'introduction de l'anatoxine dans l'organisme : après avoir constaté que l'introduction « per os » d'anatoxine diphtérique se montrait absolument inefficace, qu'elle soit ou non précédée de l'ingestion de bile, ils ont rapproché ces résultats négatifs des effets d'immunisation progressive réalisés chaque jour par l'infection occulte; des sujets peuvent, pendant un temps plus ou moins long, héberger dans leur rhino-pharynx le bacille de LÖEFFLER qui, n'étant pas assez virulent pour provoquer une diphtérie, joue cependant le rôle

d'antigène comme le montre l'apparition d'une immunité spécifique. Ces auteurs ont donc pensé que, si l'antigène diphtérique n'est pas absorbé, par les muqueuses du tube digestif, il doit l'être par la muqueuse des fosses nasales, il faut bien en effet que l'immunisation spontanée ait une porte d'entrée. Ils constatèrent alors que l'anatoxine introduite par la voie nasale provoquait l'apparition et le développement d'une immunité spécifique.

Pour localiser, autant que possible, l'action de l'anatoxine sur les muqueuses des fosses nasales et du rhino-pharynx, pour éviter qu'elle ne glisse rapidement vers le pharynx buccal et l'œsophage, ou vers l'extérieur, RAMON et ZÆLLER l'ont rendue plus adhérente. Après avoir évaporé l'anatoxine à l'étuve à 37° jusqu'à l'état sirupeux, ils l'ont étendue de glycérine pure, stérilisée. L'anatoxine évaporée jusqu'à dessiccation conserve encore, bien qu'atténuée, sa valeur antigène. Ils employèrent également l'anatoxine pure qui leur donnait des résultats identiques.

Ils administraient l'anatoxine soit en instillations, soit en pulvérisations, ce point de technique est secondaire, ce qui importe surtout c'est la fréquence des instillations ou pulvérisations. Les recherches entreprises par RAMON et ZÆLLER sur l'immunité antidiphtérique leur avaient démontré l'importance de l'écart entre les injections, c'est pourquoi ils ont transposé cette notion dans la technique de la vaccination par voie nasale et ont groupé les instillations en séries. Chaque série correspond à une injection sous-cutanée,

avec cette différence cependant qu'on injecte sous la peau des doses progressives d'anatoxine, tandis qu'une série d'instillations correspond toujours à une même dose de vaccin; cette dose est d'environ 0 cc. 5 d'anatoxine concentrée, ou à 4 ou 5 gouttes dans chaque narine d'anatoxine pure. La méthode sera donc la suivante : pratiquer des installations bi-quotidiennes pendant 6 à 8 jours, puis après un temps d'arrêt de 8 jours, ou mieux, disent ses auteurs, de 15 jours, une nouvelle série d'instillations suivie, si cela est nécessaire, d'une troisième série après un temps de repos.

RAMON et ZÆLLER faisaient remarquer que l'on obtenait ainsi non une immunité locale, mais une immunité générale, d'ordre humoral, analogue en tous ses caractères à l'immunité déterminée par la voie sous-cutanée. Comme celle-ci elle n'apparaît chez les sujets réceptifs qu'après un certain délai. Elle a pour substratum une antitoxine en circulation dans le sérum sanguin. Non seulement l'immunité par voie nasale et l'immunité par voie sous-cutanée sont de même nature, mais elles sont interchangeables, en ce sens qu'un sujet entrepris tout d'abord par la voie nasale peut voir son immunité se compléter ou se perfectionner si l'on adopte ultérieurement la voie sous-cutanée. Quelle que soit la voie d'introduction adoptée, l'organisme réagit dans le même sens, et selon des lois identiques. Ainsi on peut vérifier les résultats obtenus soit directement par le titrage dans le sérum

de la quantité d'antitoxine, soit indirectement, par la réaction de SCHICK.

L'innocuité de la rhino-vaccination est remarquable. On pouvait supposer, en effet, que des sujets allergiques, sensibilisés aux protéines diphtériques, traduiraient cette hypersensibilité par une tuméfaction plus ou moins marquée de la muqueuse rhinopharyngée. Ces sujets étaient repérés à l'avance au moyen de l'anatoxi-réaction.

RAMON et ZÖLLER ont appliqué la méthode des instillations à des sujets chez qui l'anatoxi-réaction était fortement positive ; ils ont parfaitement toléré ces instillations bi-quotidiennes et n'ont à aucun moment présenté de poussées thermiques. Sans doute, dans les heures qui suivaient les instillations, certains d'entre eux éprouvaient la sensation d'avoir une narine légèrement obstruée ; mais ceux-ci, ni plus ni moins que les sujets non sensibilisés aux protéines diphtériques et dont l'anatoxi-réaction était négative ; c'était là sans doute un phénomène banal.

RAMON et ZÖLLER ont obtenu dès le début des résultats encourageants ; leurs essais qui concernaient une cinquantaine de sujets ont porté à la fois sur des sujets à réaction de SCHICK négative et sur des sujets à réaction de SCHICK positive. Les résultats obtenus ont été appréciés par les titrages d'antitoxine dans le sérum sanguin des sujets traités et par la réaction de SCHICK. Les sujets à réaction de SCHICK négative ont subi deux fois par jour, pendant six jours, des instillations d'anatoxine diphtérique. L'antitoxine, qui avait

été titrée au départ, a été de nouveau titrée huit jours après la dernière instillation. Les résultats obtenus diffèrent suivant les sujets. Chez les uns on constatait entre les deux titrages, sous l'influence des instillations, un bond antitoxique très marqué : le pouvoir antitoxique du sérum sanguin passait de $1/10^e$ d'unité d'ERLICH à une unité antitoxique, trois unités et jusqu'à cinq unités, ou encore variait de un quart d'unité à deux et trois unités. Chez les autres, qui présentaient au départ un pouvoir antitoxique élevé, supérieur à une unité antitoxique, les instillations d'anatoxine demeuraient sans effet, comme si l'immunité avait atteint un plafond qu'elle ne pouvait dépasser dans les conditions de l'expérimentation.

Les sujets à réaction de SCHICK positive ont été soumis à deux ou trois séries d'instillations bi-quotidiennes. Chacune de ces séries correspondait à une période de six à huit jours. Les intervalles entre deux séries ont été de huit ou de quinze jours. Ils ont constaté que les $2/3$ des sujets traités acquièrent une réaction de SCHICK négative après deux séries d'instillations. Chez certains sujets une troisième série d'instillations est indispensable. Dans un délai de six semaines à deux mois, l'immunité peut être obtenue par la voie nasale comme elle est acquise par la voie sous-cutanée. RAMON et ZOELLER obtenaient par cette méthode l'immunité antidiphthérique chez 96 à 98 % des sujets traités.

Presque à la même époque, MM. LESNE, LEMAIRE, MARQUEZY et MONMIGNAUT furent amenés à pratiquer

la rhino-vaccination antidiphthérique dans le but d'éviter certaines réactions vaccinales dont ils étaient témoins dans leur service. Connaissant la faculté de résorption de la muqueuse rhino-pharyngée que l'un d'eux préconise comme voie d'introduction de l'adrénaline dans l'asthme et dans les insuffisances surrénales, ils pratiquèrent des instillations nasales d'anatoxine et contrôlèrent les résultats par la lecture des réactions de SCHICK, et voici leurs premiers résultats :

130 enfants à SCHICK positif ont été traités à Trousseau, à la Nouvelle-Etoile, et dans les pavillons de l'Hospice de Brévannes.

L'installation de l'immunité a été suivie en pratiquant des SCHICK en série tous les dix jours environ.

Dans chaque groupe d'enfants plusieurs sujets n'ont pas été traités afin de vérifier que le SCHICK ne se négativait pas spontanément pendant la durée de l'expérimentation.

14 sujets sur 29 vérifiés sont négatifs en trois semaines soit 49 % ;

106 sur 127 vérifiés sont négatifs en 40 jours : soit 83 % ;

124 sur 130 vérifiés sont négatifs en 50 jours : soit 95 %.

Sur le total 6 sujets seulement restent réceptifs; encore faut-il remarquer que 4 d'entre eux ont un SCHICK qui n'est que faiblement positif.

Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux qu'on obtient par l'injection sous-cutanée d'anatoxine : ils sont identiques :

37 % des SCHICK sont négatifs du 15^e au 40^e jour après une injection;

88 % sont négatifs au 40^e jour après deux injections ;

98 % sont négatifs au 60^e jour après trois injections.

A la suite de la publication de ces résultats, de nombreux essais furent pratiqués à l'étranger, et notamment en Italie.

★ ★

L. PERFETTI a appliqué à 62 sujets à réaction de SCHICK positive la méthode préconisée en France de la vaccination antidiphthérique au moyen d'insufflations nasales d'anatoxine de RAMON. Bien que les insufflations aient été faites timidement et un nombre de fois assez restreint, l'immunité fut acquise dans la proportion de près de 90 %. Et l'auteur conclut que cette méthode, facile à exécuter, peu coûteuse, exempte de tous dangers et ne donnant aucune réaction locale ou générale, est appelée à rendre de grands services dans la prophylaxie de la diphtérie.

★ ★

G. TRON estime que les accidents provoqués par l'anatoxine administrée par la voie sous-cutanée doivent faire réserver cette méthode aux enfants en parfaite santé, et qu'il faut employer la voie nasale pour les autres. Cet auteur a employé des pulvérisations

d'anatoxine glycérinée et concentrée de l'Institut de Milan et compare les résultats obtenus par la rhinovaccination avec ceux obtenus par la voie sous-cutanée :

	Vaccinés	Insuccès	%
Voie hypodermique.....	348	1	0,25
Voie nasale.....	1.192	6	0,50

Et il conclut que, sans méconnaître la voie sous-cutanée, on doit employer la voie nasale dans bien des cas.

★ ★

F. PEPEU déclare avoir obtenu par la voie nasale des résultats légèrement inférieurs à ceux obtenus par la voie hypodermique, et il donne les indications suivantes sur le pourcentage comparé des réactions :

	Voie sous-cutanée	Voie nasale
Vaccinations.....	17.568	11.687
Réactions intenses :		
(= + de 38°)....	30	0

★ ★

A. LUCCA et A. FOA ont employé la rhinovaccination chez des écoliers de Turin.

1.053 eurent la vaccination complète : 7 insuffla-

tions dans les narines de 0 cc. 5 d'anatoxine diphtérique concentrée et glycinée :

Sur 534 enfants à SCHICK positif, 366 (donc 68,5 %) avaient une réaction de SCHICK nettement négative deux mois après. Ces auteurs sont d'avis que cette méthode fournit des résultats favorables et doit être recommandée parce que de simplicité et d'innocuité parfaites et se prête à la diffusion de la vaccination antidiphtérique.

Pour RAMALHAO, BARROSA et CASTRO la voie nasale a un effet moins certain que la voie sous-cutanée.

Ainsi, à mesure que le champ de l'expérimentation s'agrandit, on voit que les avis se partagent et que les résultats ne sont pas aussi probants qu'on l'avait cru au début.

Plus récemment en France, O. CROUZON, G. LOISEAU et A. LAFFAILLE ont vérifié les résultats de la rhino-vaccination chez les élèves de l'Ecole d'Infirmières de la Salpêtrière, à la suite de cas de diphtérie survenus chez deux élèves récemment sorties de l'Ecole et qui avaient été soumises à la rhino-vaccination selon les directives proposées par RAMON et ZÖLLER.

CROUZON, chargé de la direction médicale des élèves infirmières de l'Ecole de la Salpêtrière, décida dès 1930 d'appliquer la rhino-vaccination antidiphtérique aux élèves présentant une réaction de SCHICK positive selon la technique recommandée par les auteurs de la méthode, c'est-à-dire trois séries d'instil-

lations bi-quotidiennes d'anatoxine diphtérique séparées chacune par un repos de dix jours. Ces premiers essais ne furent pas suivis d'un contrôle par la réaction de SCHICK.

En décembre 1931 deux jeunes infirmières, récemment sorties de l'Ecole où elles avaient été vaccinées par la voie nasale, contractaient la diphtérie à l'Hôpital des Enfants-Malades.

CROUZON, justement ému par ces faits, vint demander à l'Institut Pasteur de bien vouloir pratiquer une réaction de SCHICK à toutes les élèves présentes à l'Ecole en janvier 1932.

Deux promotions se trouvaient alors en cours d'étude :

Promotion A. (1930-1932), dont les élèves ayant présenté une réaction de SCHICK positive, avaient été soumises à la rhino-vaccination en juin 1931.

Promotion B. (1931-1933) qui, à la suite de trois de probation, venait d'être constituée.

Voici les résultats :

Promotion A. : Sur 41 élèves vaccinées par voie nasale en juin 1931, 27 (soit 64,85 %) présentaient une réaction de SCHICK positive.

Promotion B. : Sur 136 élèves non vaccinées 63 ont une réaction positive; 50 de ces élèves sont alors soumises à la rhino-vaccination.

Six semaines après la dernière série d'instillations, 31 élèves (soit 62 %) présentaient encore une réaction de SCHICK positive.

La rhino-vaccination, appliquée cependant avec le

plus grand soin, s'est donc révélée nettement insuffisante (36 à 38% seulement d'immunisés): elle peut assurer l'immunisation d'un certain nombre de sujets, mais, moins précise dans sa technique, elle est loin de donner des résultats aussi probants que la voie sous-cutanée.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

De l'avis unanime des auteurs, la rhino-vaccination est absolument indolore et d'une innocuité parfaite, ce point est intéressant : elle n'effraie pas certains parents craintifs ou certains enfants pusillanimes, ce qui en ce sens réalise un progrès.

Cependant on remarque dès le début certaines réserves de la part de RAMON et ZOELLER qui notent dans leur communication, qu'envisagée au point de vue pratique, la rhino-vaccination antidiphtérique « est moins précise dans sa technique que la vaccination hypodermique, car on ne sait pas exactement quelle quantité d'anatoxine reste au contact « de la muqueuse nasale; quelles que soient les précautions prises, une partie de l'anatoxine glisse vers « l'œsophage ou bien est expulsée par les narines. Il « est impossible, d'autre part, de savoir quelle portion d'anatoxine diphtérique est réellement absorbée par les muqueuses. La vaccination par voie « sous-cutanée a l'avantage d'introduire à coup sûr « dans l'économie une dose déterminée. En raison « même des pertes inévitables d'antigène, la rhino-

« vaccination a l'inconvénient de nécessiter une quan-
« tité d'anatoxine plus considérable que la vaccina-
« tion par voie sous-cutanée, elle est donc moins éco-
« nomique. »

De plus, cette méthode nécessite un grand nombre d'instillations et une très grande surveillance, et M. LESNE écrit que ce procédé est facile et efficace, à la condition qu'il soit employé avec beaucoup de méthode par une méthode très attentive qui répètera l'instillation si immédiatement après le sujet a pu expulser l'anatoxine en se mouchant ou en éternuant. La vaccination intra-nasale peut être préconisée dans les familles où elle sera pratiquée avec tous les soins nécessaires, mais dans les écoles, les collectivités et dans les milieux où les sujets sont peu surveillés, elle doit céder le pas à la vaccination sous-cutanée plus certaine dans ses résultats.

BESREDKA ajoute que la rhino-vaccination exige l'intégrité de la muqueuse rhino-pharyngée, et qu'il est par conséquent impossible de continuer la vaccination au cas de coryza, d'angine ou de poussées d'adénoïdite.

Mais le plus grand reproche que l'on peut faire à cette méthode est l'inconstance de son efficacité.

En effet, nous avons vu plus haut que les auteurs italiens qui ont entrepris la rhino-vaccination sur une grande échelle n'ont pas tous obtenu les mêmes résultats; et plus récemment CROUZON LOISEAU et LAFAILLE ont montré que le pourcentage des vaccinés ne dépasse pas 38 %, on ne peut donc appliquer cette méthode

sans pratiquer plusieurs réactions de SCHICK répétées jusqu'à l'obtention d'une réaction nettement négative. D'autre part, la durée de l'immunité obtenue ne semble pas être de longue durée, puisque après un an 5,6 % des vaccinés présentent à nouveau une réaction SCHICK positive.

La rhino-vaccination ne doit donc être qu'une méthode d'exception.

La voie sous-cutanée, bien qu'innoffensive, peut, dans certains cas, surtout chez les sujets très sensibles et dont l'anatoxi-réaction est positive, chez les convalescents de maladies infectieuses, chez des sujets atteints de lésions rénales ou pulmonaires en voie de cicatrisation, déterminer des réactions particulièrement violentes. Certains auteurs même voulurent attribuer à la vaccination sous-cutanée le réveil de certaines lésions, en particulier de lésions tuberculeuses : c'est dans ces cas que l'on procédera à la rhino-vaccination.

Comment la pratiquer ? RAMON et ZÖLLER, auteurs de la méthode, en ont une fois pour toutes posé les directives : pratiquer des instillations bi-quotidiennes pendant 6 à 8 jours, puis après un temps d'arrêt de 8 jours ou mieux de 15 jours, une nouvelle série d'instillations suivies, si cela est nécessaire, d'une troisième série après un temps de repos.

Après s'être assuré que le sujet ne possède aucune affection de la muqueuse rhino-pharyngée, ce qui retarderait le passage de l'anatoxine dans l'organisme, on procède de la façon suivante : le sujet couché ou

assis, la tête fortement basculée en arrière, on verse 5 gouttes d'anatoxine dans chaque narine; si le sujet tousse ou éternue on recommence immédiatement l'instillation.

Environ six semaines après la dernière série d'instillations on pratique une réaction de SCHICK de contrôle qui nous permettra de reconnaître les sujets restés réceptifs; nous avons vu plus haut, en effet, que 34 à 38 % seulement des sujets soumis à la rhinovaccination étaient immunisés; et nous pourrions faire à ces sujets réceptifs de nouvelles séries d'instillations dans le but d'élever ce pourcentage.

De toute façon les sujets qui nous occupent (malades, hypersensibles...) seront d'abord soumis à la réaction de SCHICK. Les sujets réfractaires (SCHICK = 0) seront éliminés, seuls les sujets réceptifs (SCHICK = +) seront soumis à la rhinovaccination suivant la méthode que nous venons d'indiquer. Nous insistons tout particulièrement sur la nécessité de contrôler cette immunisation par une nouvelle réaction de SCHICK.

CONCLUSIONS

1° La rhino-vaccination est et doit rester une méthode d'exception.

2° L'application de cette méthode devra être surveillée très attentivement; il faudra veiller avec soin à ce que l'anatoxine reste en contact le plus longtemps possible avec la muqueuse nasale.

3° Cette méthode d'immunisation sera réservée aux sujets dont l'état de santé ne permet pas de recourir à la vaccination par voie sous-cutanée : tuberculeux, rénaux, les convalescents de maladies aiguës et les sujets dont l'anatoxi-réaction est positive.

4° Elle sera toujours contrôlée par la réaction de SCHICK jusqu'à l'obtention d'une réaction nettement négative.

Vu : *Le Doyen,*
BALHAZARD.

Vu : *Le Président de Thèse,*
NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- A. S. BENDERSKAYA et Y. P. PODBORITZ. — Immunization of children against diphteria with Ramon's anatoxin through mucous membrane of nose and naso-pharynx. (*Vrach. dielo.* 12 : 1357, 1360, Nov. 15, 1929.)
- R. C. BIZZOZERO. — La vacunacion antidifterica por via nasal. (*Dia. Med.* 2 : 589, March. 10, 1930.)
- BRAZIL et VELLARD. — Diphteria, oral and nasal immunisation. (*Brasil médico*, XLI, pp. 1311-1318, 10 déc. 1927.)
- F. BRUNETTI. — Sulla immunizzazione antidiftérica per via nasale. (*Gior. med. dell' alto Adige* 2 : 29-37 Janv. 1930.)
- CROUZON, LOISEAU, LAFFAILLE. — Insuffisance de la rhino-vaccination. (*Bull. Acad. Méd.*, séance du 28 février 1933.)
- U. FERRI. — Contributo alla rino-vaccinazione auditiftérica. (*Policlínico sez. med.* 36 : 592, 600, Nov. 1929.)
- F. HOSMER-ZAMBELLI et V. GIANNELLI. — Praticita ed efficacia della rinovaccinazione coll'anatossina concentrata. (*Atti. d. r. acad. d. fisiocrit. in scienc.* 4 : 614-618, déc. 30, 1929.)
- La rinnovazione per istillazione à gocce con anatossine normali e concentrate. (*Clin. ped.* 12 : 868, 887, oct. 30.)

- N. G. IVANOVA. — Rhino-immunization in diphtheria.
(*Vrach. gaz.* 34 : 1015-1017, July 15, 31, 1930.)
- LAFFAILLE. — Voir CROUZON.
- LESNÉ. — La vaccination antidiphtérique par voie nasale.
(*La Clinique*, avril 1928.)
- LESNÉ, MARQUEZY et LEMAIRE. — L'immunisation antidiphtérique par voie nasale. (*Journ. des Praticiens*, 10 sept. 1927, p. 593.)
- LESNÉ, MARQUEZY, LEMAIRE et MONMIGNAUT. — De l'immunisation antidiphtérique par voie nasale chez l'enfant. (*Soc. de Péd.*, 17 mai 1927.)
- LESNÉ, MARQUEZY et MONMIGNAUT. — De l'immunisation antidiphtérique par voie nasale chez l'enfant. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVI, p. 1205, 7 mai 1927.)
- De l'immunisation antidiphtérique par voie nasale chez l'enfant. (*Acad. de Médec.*, 10 mai 1927.)
- LOISEAU. — Voir CROUZON.
- A. LUCCA et A. FOA. — Résultats de la rhino-vaccination antidiphtérique chez des écoliers de Turin. (*Riv. ital. di terapia*, juillet 1930.)
- MONMIGNAUT. — Immunisation antidiphtérique par voie nasale. (*Thèse de Paris*, 1927, n° 372.)
- F. PEPEU. — *Boll. sez. italiana soc. internaz. microbiologia*, Vol. IV, sept. 31, fasc. IX.
- L. PERFETTI. — *Boll. del. Ist. Sierot. Milanese*, avril 1929, p. 205.
- RAMALHAO, BARROSA et CASTRO. — *Soc. portug. de Biol.*, séance 13 juin 1928, p. 953.
- RAMON et ZOELLER. — L'immunisation antitoxique par voie nasale chez l'homme et du mécanisme de l'immunisation occulte. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1927, n° 1, p. 757.)
- La vaccination antitoxique et en particulier antidiphtérique. Du mécanisme de l'immunisation occulte. (*Acad. de Méd.*, 28 juin 1927.)

- Les vaccinations par voie nasale. La rhino-vaccination antitoxique. (*Presse Méd.*, 27 août 1927.)
 - R. SEGRÉ. — Difterite e vaccinazione (voie nasale). *Minerva med.* (pt. 2), 9 : 555-560; oct. 13, 1929.
 - La vaccinazione antidifterica per via nasale. (*Minerva med.* 2 : 721-725; nov. 17, 1930.)
 - G. TRON. — Anatossivaccinazione antidifterica per via ipodermica e per via nasale nella profi lassi della difterit nelle scuole di Milano. (*Terapia* : 19, 225-228, aug.)
 - La prophylaxie de la diphtérie dans les écoles de Milan par la vaccination antidiphtérique. Anatoxine par voie nasale. (*Rev. d'Hyg.* 52 : 259-261; avril 1930.)
 - Vaccination contre la diphtérie par la voie nasale au moyen de l'anatoxine antidiphtérique. (*Terapia*, t. XXI, fev. 1931, N° 140, p. 33.)
-

